



① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl ungungsschrift
⑩ DE 195 33 644 A 1

⑳ Aktenzeichen: 195 33 644.5
㉑ Anmeldetag: 12. 9. 95
㉒ Offenlegungstag: 13. 3. 97

⑤① Int. Cl.⁶:
C07 C 311/39
C07 D 277/52
C07 D 213/76
C07 D 205/04
C07 D 295/28
C07 C 323/67
A 61 K 31/63
// C07D 521/00, C07C
303/38, 319/20,
205/38, 201/12,
217/90, 213/02, 311/08

B5

DE 195 33 644 A 1

⑦① Anmelder:
Nycomed Arzneimittel GmbH, 85737 Ismaning, DE

⑦② Erfinder:
Blaschke, Heinz, Dr., Linz, AT; Hartmann, Michael,
Mag.Dr., Linz, AT; Kremminger, Peter, Dr., Asten,
AT; Rovenszky, Franz, Dipl.-Ing.Dr., Asten, AT;
Fellner, Harald, Dr., Linz-Puchenu, AT; Berg, Jörg,
Dr., Linz, AT; Christoph, Thomas, Dr., Linz, DE;
Stimmader, Dagmar, Dr., Linz-Traun, AT

⑥⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

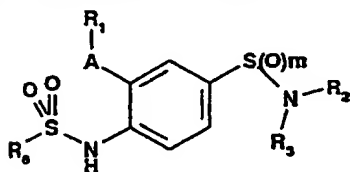
EP 08 25 516 A1
EP 00 65 226 A2
EP 6 45 374 A1
EP 6 25 516 A1

Chemical Abstracts: 119,1993, 28101 h;
118,1993, 125015 V;
112,1990, 187735 d;
111,1989, 214400 g;

92,1980, 128849 a;
86,1977, 139549 e;
72,1970, 31391 u;
121,1994, 52253 w;
Derwent Abstract: 93-039799/05;

⑤④ Neue Benzolsulfonamide

⑤⑦ Verbindungen der Formel I



deren Herstellung, deren Verwendung und pharmazeuti-
sches Mittel, enthaltend Verbindungen der Formel I oder
deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

DE 195 33 644 A 1

B schreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzolsulfonamide mit antiinflammatorischer Wirkung.

Prostaglandin spielen eine entscheidende Rolle in Entzündungsprozessen und die Hemmung der Prostaglandinbildung, speziell der Bildung von PGG_2 , PGH_2 und PGE_2 ist die gemeinsame Eigenschaft von antiinflammatorisch wirkenden Verbindungen. Die bekannten nicht steriodalen antiinflammatorischen Wirkstoffe (NSAIDs), die bei Entzündungsprozessen Prostaglandin-induzierten Schmerz und Schwellungen reduzieren, beeinflussen auch Prostaglandin-regulierte Prozesse, die nicht mit Entzündungsprozessen einhergehen. Daher verursachen die meisten bekannten NSAIDs in höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen oft sogar lebensbedrohende Geschwüre, insbesondere Magengeschwüre, Magenblutungen und dergleichen. Dadurch wird das therapeutische Potential dieser Verbindungen entscheidend eingeschränkt.

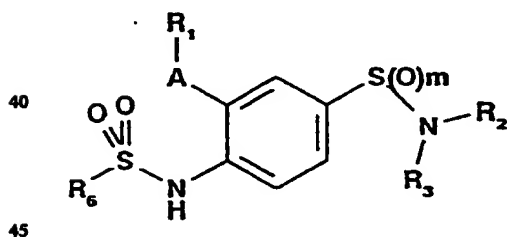
Die meisten bekannten NSAIDs hemmen die Bildung von Prostaglandinen durch Hemmung von Enzymen im menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Ein erst vor kurzem entdecktes Enzym des menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsels ist das Enzym Cyclooxygenase II (COX2). (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7384, 1992). COX2 wird durch Cytokine oder Endotoxine induziert. Die Entdeckung dieses induzierbaren Enzyms, das in Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt, eröffnet die Möglichkeit selektiv wirksame Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung zu suchen, die den Entzündungsprozeß wirksamer hemmen ohne andere Prostaglandin-regulierte Prozesse zu beeinflussen und dabei weniger und weniger schwere Nebenwirkungen aufweisen.

Aus WO 94/13635 sind 5-Methylsulfonamid-1-indanone bekannt, die das Enzym Cyclooxygenase II hemmen und daher bei der Behandlung von Entzündungsprozessen eingesetzt werden können. Das Potential und die Nebenwirkungen dieser Verbindungen sind bisher noch nicht zur Gänze abgeklärt. Ferner sind diese bekannten Verbindungen schlecht löslich und weisen daher entscheidende Nachteile bei der Formulierung und Anwendung auf. Es besteht daher nach wie vor der Bedarf an neuen Cyclooxygenase II-selektiven Verbindungen, die einerseits durch verbesserte Löslichkeit und andererseits durch ihr Wirk- und Nebenwirkungsprofil sicher und effizient in der Anwendung bei der Behandlung von entzündlichen Prozessen sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer nichtsteroidaler Entzündungshemmer (NSAIDs), die gut löslich sind, selektiv Cyclooxygenase II (COX2) hemmen, und daher weniger und weniger schwere unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen.

Diese Aufgabe konnte unerwarteterweise durch die Bereitstellung von neuen Benzolsulfonamiden gelöst werden. Diese neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antiinflammatorika aufzuweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I



in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

R_1 einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF_3 oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest

R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aryl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$, oder

R_2 und R_3 gemeinsam mit dem N-Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest $(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ substituiert sein kann, wobei X Halogen, NO_2 , $-\text{OR}_4$, $-\text{COR}_4$, $-\text{CO}_2\text{R}_4$, $-\text{OCO}_2\text{R}_4$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}_4\text{OR}_5$, $-\text{CONR}_4\text{R}_5$, $-\text{SR}_4$, $-\text{S(O)}\text{R}_4$, $-\text{S(O)}_2\text{R}_4$, $-\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NHC(O)}\text{R}_4$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}_4$

R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

R_6 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und

m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

und der n pharmazeutisch verträgliche Salze.

In der Formel I bedeutet A Sauerstoff, Schwefel oder NH.

R_1 bedeutet einen Cycloalkylrest, beispielsweise einen Cyclohexyl- oder einen Cyclopentylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest, oder Heteroarylrest, beispielsweise einen Furyl-, Thiophenyl-, Thienyl-,

Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-, Pyrazolylrest.

Bevorzugt sind der Cyclopentyl-, der Cyclohexyl-, der Phenyl-, der Pyridyl-, der Thienyl und der Thiazolylrest.

Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, Br, oder durch CF₃ oder Alkyl mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiär-Butyl der Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy substituiert sein.

Bevorzugte Substituenten sind Halogen, wie Cl oder F, Methoxy, Methyl oder Ethyl.

Besonders bevorzugt bedeutet R₁ einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest.

R₂ und R₃ bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest mit 1–6 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen iso-Propyl-, einen Butyl-, einen iso-Butyl-, einen tertiär-Butyl-, einen Pentyl-, einen iso-Pentyl-, einen Hexyl- oder einen iso-Hexylrest, einen Rest CF₃ oder C₂F₅, einen Aralkylrest mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise einen Benzylrest, einen Ethylphenylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest oder einen Heteroarylrest, beispielsweise einen Pyridylrest, einen Pyridazinylrest, einen Thienylrest, einen Thiazolylrest oder einen Isothiazolylrest.

R₂ und R₃ können ferner unabhängig voneinander einen Rest $-(CH_2)_n-X$, bedeuten, wobei X Halogen, $-NO_2$, $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

Beispiele für solche Reste sind Halogenalkylreste, beispielsweise Chlormethyl, Chlorethyl, der Rest $-CN$, Nitroalkylreste, beispielsweise Nitromethyl-, Nitroethyl-, oder Cyanoalkylreste, beispielsweise Cyanomethyl-, Cyanopropyl-, Cyanohexyl-, ein Hydroxyrest oder Hydroxyalkylreste, beispielsweise Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-. Weitere Beispiele sind Alkoxyreste wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, die Reste Methoxy-ethyl-, Ethoxy-methyl-, Carbonsäurereste wie Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyrylreste und deren Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-ester, Carbamoylreste, Oxycarbonyloxyreste, beispielsweise der Ethoxycarbonyloxyrest, Carboximidsäurereste, Thiocarboxyreste und dergleichen.

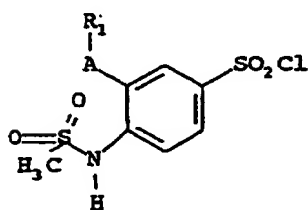
R₄ und R₅ bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Aralkyl mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise Benzyl, Ethylphenyl oder Aryl, beispielsweise Phenyl. n bedeutet eine ganze Zahl von 0 bis 6.

Weiters können R₂ und R₃ gemeinsam mit dem N-Atom einen drei- bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S bilden, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$, wobei X Halogen, $-NO_2$, $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet, substituiert sein kann.

Beispiele für solche Ringe sind der Morpholylrest, der Aziridinylrest, der Azetidinyrest, der Pyridylrest, der Pyrazolylrest, der Thiazolylrest und dergleichen.

R₆ bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiär-Butyl. Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, oder Br, oder Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy und dergleichen substituiert sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III

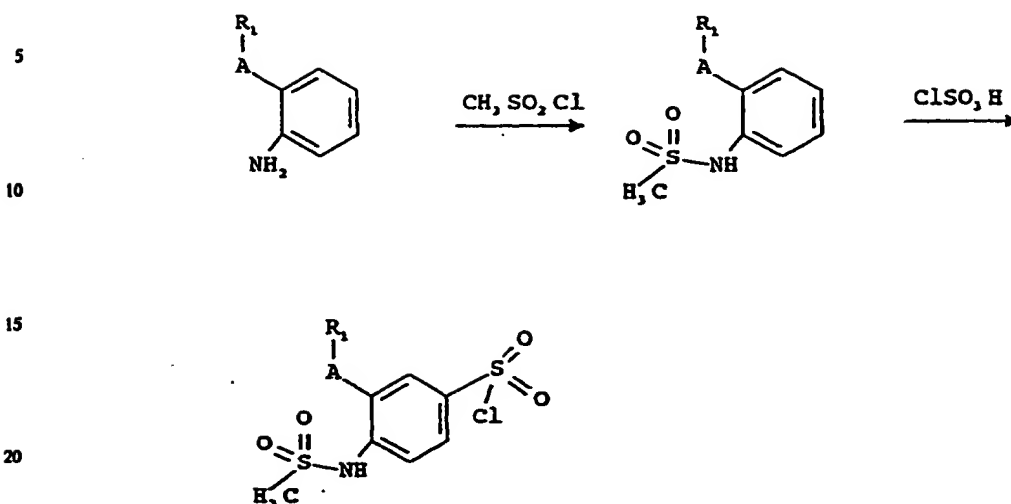


oder deren Salz umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder dergleichen. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa $-10^\circ C$ bis zur Rückflußtemperatur des Lösungs- oder Verdünnungsmittels, vorzugsweise $-10^\circ C$ bis Raumtemperatur.

Die Ausgangsverbindung der Formel II können beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema oder durch andere dem Fachmann geläufige Methoden hergestellt werden.

Schema 1



25 Die auf die oben beschriebene Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I sind saure oder basische Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Basen bzw. Säuren in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, Aceton, Acetonitril, Benzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform, Dioxan, Methanol, Ethanol, Hexanol, Ethylacetat oder in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether, oder Mischungen solcher Lösungsmittel löst, eine zumindest äquivalente Menge der gewünschten Base oder Säure zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das ausgefallene Salz abfiltriert, lyophilisiert oder das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

35 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind solche mit anorganischen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit organischen Säuren wie Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Methansulfonsäure, Aminosulfonsäure, Essigsäure, Benzoösäure und dgl.

40 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind z. B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Diese leiten sich von Ammoniak oder organischen Aminen, wie Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cykloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkylendiaminen oder Hydroxy- oder Arylniederalkylammoniumbasen, z. B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethylendiamin, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen ab.

45 Die neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antiinflammatorika aufzuweisen.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaft können die neuen Verbindungen allein oder in Verbindung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitung als Heilmittel zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch Inhibierung der Cyclooxygenase II verhindert, behandelt oder geheilt werden können, eingesetzt werden.

55 Diese Störungen oder Krankheiten umfassen Schmerz, Fieber und Entzündungen verschiedenster Art, beispielsweise, rheumatisches Fieber, Symptome, die mit Grippe, grippalen oder anderen viralen Infekten einhergehen, Kopf- und Gliederschmerzen, Zahnschmerzen, Verstauchungen, Distorsionen, Neuralgien, Muskelentzündungen, Gelenkentzündungen, Gelenkshautentzündungen, Arthritis, rheumatoide Arthritis, sonstige rheumatische Entzündungsformen degenerative Erscheinungen, beispielsweise Osteoarthritis, Gicht, Gelenksversteifung, Spondylitis, Schleimbeutelentzündungen, Verbrennungen und Verletzungen.

Die Erfindung bezieht sich daher auch auf pharmazeutische Präparate, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ihre Salze allein oder gemischt mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen, sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln enthalten.

60 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Tabletten oder Kapseln, welche eine Einheitsdosierung der Verbindung zusammen mit Hilfsstoffen und Verdünnungsmitteln in wie Maisstärke, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Alginsäure, Lactose, Magnesiumstearat, Primulose oder Talkum enthalten, oral appliziert werden. Die Tabletten werden in herkömmlicher Weise durch Granulieren der Inhaltsstoffe und Pressen, die Kapseln durch Einfüllen in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe hergestellt.

65 Eine weitere Applikationsform der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Suppositorien, die Hilfsstoffe, wie Bienenwachsderivate, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolderivate, Linol- oder Linolensäureester, zusammen mit einer Einheitsdosierung der Verbindung enthalten und rektal verabreicht werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch parenteral, beispielsweise durch intramuskuläre, intravenöse oder subkutane Injektionen, appliziert werden.

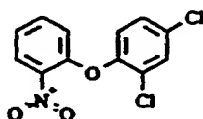
Für die parenterale Applikation werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, welche andere gelöste Stoffe, wie tonische Mittel, Mittel zur Einstellung des pH-Wertes, Konservierungsmittel und Stabilisatoren enthalten können. Die Verbindungen können destilliertem Wasser zugesetzt werden und der pH-Wert kann unter Verwendung von beispielsweise Citronensäure, Milchsäure oder Salzsäure auf 3 bis 6 eingestellt werden. Ausreichend gelöste Stoffe, wie Dextrose oder Salzlösung, können zugesetzt werden, um die Lösung isotonisch einzustellen. Außerdem können Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoate, und Stabilisatoren, wie EDTA, zugesetzt werden, um eine ausreichende Haltbarkeit und Stabilität der Lösung sicherzustellen. Die so erhaltene Lösung kann dann sterilisiert werden und in sterile Ampullen geeigneter Größe, so daß sie das gewünschte Lösungsvolumen enthalten, gefüllt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Infusion einer wie oben beschriebenen parenteralen Formulierung appliziert werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die topische oder transdermale Applikation mit geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen, Emulgatoren, Tensiden und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. Vaseline, Olivenöl, Erdnußöl, Sesamöl, Sojaöl, Wasser, Glykole, Cetylstearyl ester, Triglyceride, Cetaceum, Miglyol u. dgl. zu Salben, Cremes, Gelen oder Pflastern oder beispielsweise mit Talkum zu Puder formuliert werden.

Für die orale Applikation beim Menschen wird angenommen, daß der tägliche Dosierungswert einer erfindungsgemäßen Verbindung im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten von 70 kg liegt. Daher können Tabletten oder Kapseln üblicherweise 0,003 bis 300 mg an aktiver Verbindung, beispielsweise 0,1 bis 50 mg, für die orale Applikation bis zu dreimal am Tag enthalten. Bei parenteraler Verabreichung kann die Dosis im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro 70 kg und Tag, zum Beispiel etwa 5 mg, liegen.

Beispiel 1: (Verbindung Nr. 1)

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäureamid
2-(2,4-Dichlorphenoxy)-nitrobenzol

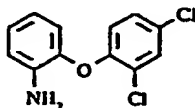


2-Chlornitrobenzol (20.0 g, 126.94 mmol) wurde in Xylol (400 ml) gelöst und 2,4-Dichlorphenol (22.7 g, 139.0 mmol) wurde zugegeben. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (19.2 g, 139.0 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach weiterer Zugabe von 2,4-Dichlorphenol (6.8 g, 41.7 mmol) und Kaliumcarbonat (5.8 g, 42.0 mmol) wurde noch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 26.2 g = 72.7%

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) [950503/1050] δ 150.01, 149.81, 140.81, 134.28, 130.86, 130.77, 128.38, 126.99, 126.02, 123.73, 121.79, 119.22

2-(2,4-Dichlorphenoxy)-anilin

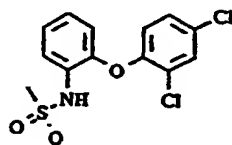


2-(2,4-Dichlorphenoxy)-nitrobenzol (10.0 g, 35.2 mmol) wurde in Dioxan (100 ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (20 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 6 h bei 3.5 bis 4.0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 8.9 g = 100%

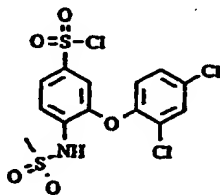
^1H (400 MHz, CDCl_3) [950504/0719] δ 7.43 (d, 1H, $J = 2.52$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J_1 = 8.92$ Hz, $J_2 = 2.48$ Hz), 6.97 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H)

2-(2,4-Dichlorphenoxy)-N-methylsulf nylanilid



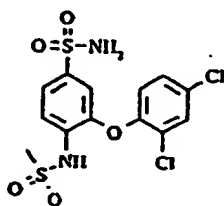
2-(2,4-Dichlorphenoxy)-anilin (8.9 g, 35.02 mmol) wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und Triethylamin (14.7 g, 145 mmol) wurde bei 0°C zugegeben. Bei dieser Temperatur wurde Methansulfonsäurechlorid (4.0 g, 35.02 mmol) zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wurde noch einmal Methansulfonsäurechlorid (4.0 g, 35.02 mmol) zugetropft und eine weitere h gerührt. Die Mischung wurde auf gesättigte NaHCO₃ Lösung gegossen und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch 2 x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dioxan (100 ml) und Methanol (100 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2N-Natronlauge in Wasser (100 ml, 200 mmol) wurde zugetropft und die Lösung wurde 30 min. bei 0° gerührt. Die Mischung wurde mit KHSO₄ angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 9.28 g = 80%
¹³C (100MHz, CDCl₃) [950602/1520] δ 149.68, 147.24, 130.88, 130.78 128.51, 127.30, 126.98, 125.86, 124.44, 122.40, 122.19, 116.09, 39.73

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid



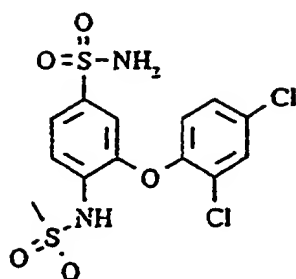
Chlorsulfonsäure (0.80 ml, 12.0 mmol) wurde in Chloroform (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-N-methylsulfanilide (1.0 g, 3.01 mmol) in Chloroform (5 ml) wurde zugetropft und die Lösung 30 min. bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde mit Chloroform extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Petrolether-Kieselgel).
Ausbeute: 0.50 g = 38.8%
¹³C (100MHz, CDCl₃) [950614/1620] δ 147.79, 145.65, 139.20, 133.80 132.84, 131.51, 129.21, 127.39, 123.43, 118.26, 112.98, 40.85

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäureamid



Eine Mischung von Dioxan (20 ml) und konz. Salmiak (20 ml) wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.49 g, 1.14 mmol) in Dioxan (10 ml) wurde zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit konz. HCl angesäuert. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde aus Chloroform umkristallisiert.
Ausbeute: 0.37 g = 80%
¹³C (100MHz, DMSO-d₆) [950617/11531] δ 149.96, 147.96, 141.03, 131.42 130.40, 129.60, 129.21, 126.33, 123.97, 123.03, 121.57, 114.05, 40.99

Auf anal ge Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

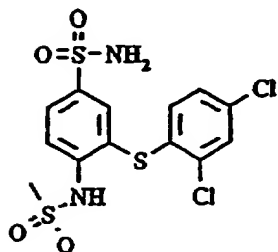


5

10

Verbindung 2

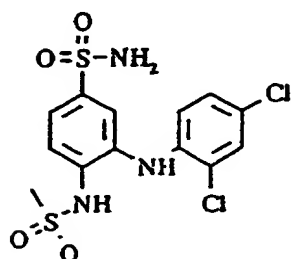
15



20

Verbindung 3

25



30

Verbindung 4

35

40

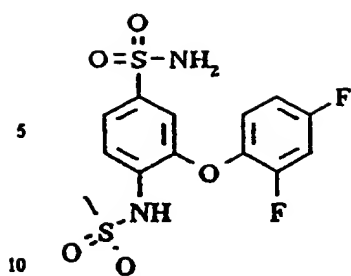
45

50

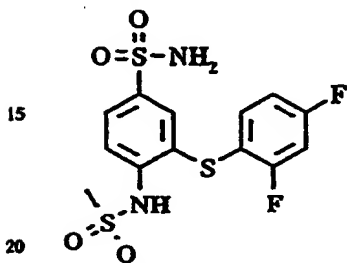
55

60

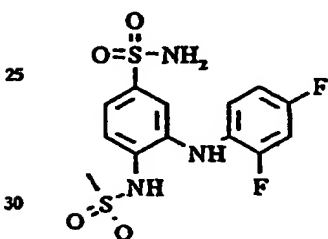
65



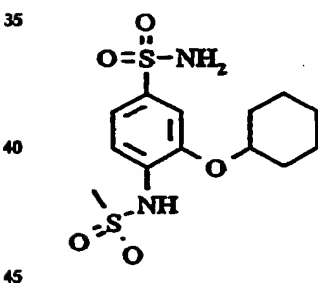
Verbindung 5



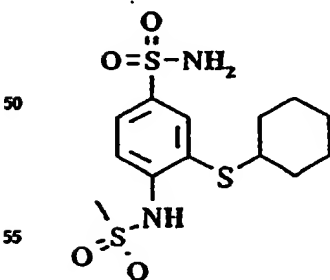
Verbindung 6



Verbindung 7



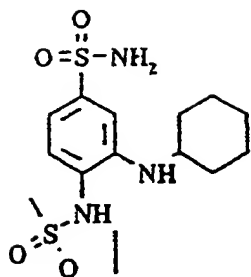
Verbindung 8



Verbindung 9

60

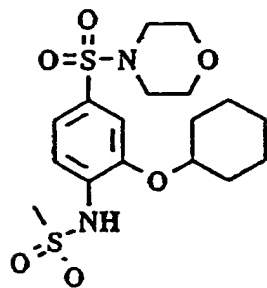
65



5

Verbindung 10

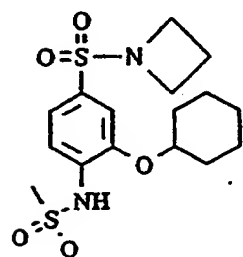
10



15

Verbindung 11

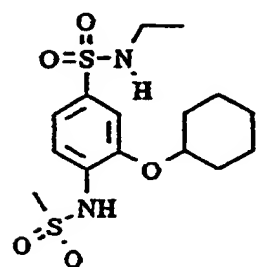
20



25

Verbindung 12

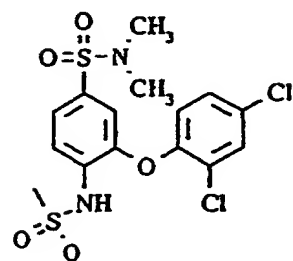
30



40

Verbindung 13

45



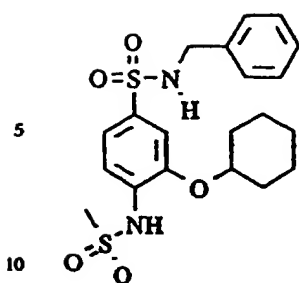
50

Verbindung 14

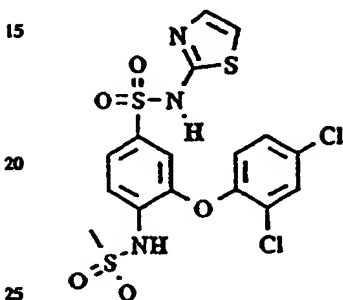
55

60

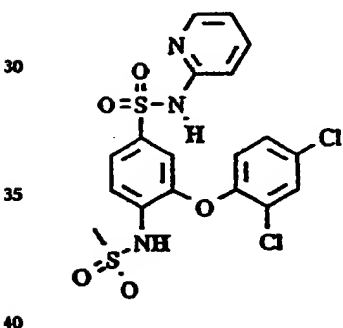
65



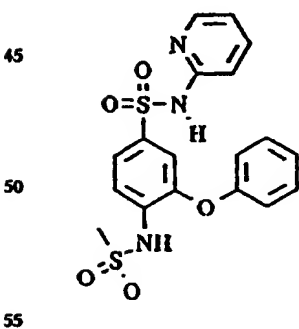
Verbindung 15



Verbindung 16



Verbindung 17



Verbindung 18

Beispiel A

Humaner Cox-2 Test

60 Zellen einer humanen monocytoiden Zell Linie werden mit LPS stimuliert (Brutschrank bei 37°C, 5% CO₂ angereicherte Atmosphäre und annähernd 100% Luftfeuchtigkeit), um COX-2 zu induzieren. Danach wird das Kulturmedium (RPMI 1640 angereichert mit 10% FCS, 2 mM Glutamin, 10 000 U/ml Penicillin, 10 ng/ml Streptomycin und 1 mM Pyruvat) erneuert und potentielle Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2, gelöst in Kulturmedium oder in Phosphat gepufferte Saline oder in irgendeinem anderen Zellkultur-verträglichen Lösungsmittel, hinzugefügt und eine halbe Stunde wie oben beschrieben inkubiert. Arachidonsäure wird hinzupipettiert und 15 Minuten weiter inkubiert. Der Kulturüberstand der Zellen wird abgehoben und auf seinen Gehalt an Produkten des Cyclooxygenasestoffwechsels (z. B. Prostaglandin E₂, Prostaglandin F_{1α}, Thromboxan B₂) hin mittels

ELISA gemessen.

Beispiel B

Humaner Cox 1-Test

5

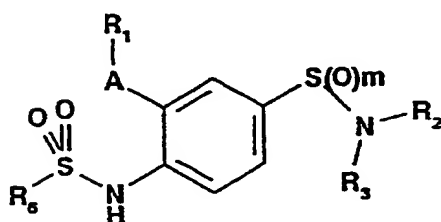
Die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten wurde als Testsystem für eine Abschätzung der Hemmung der Cyclooxygenase 1 verwendet. Die Testsubstanzen wurden einer Thrombozytensuspension bei 37°C zwei Minuten vor Zugabe der Arachidonsäure (10 µM Endkonzentration) zugesetzt und der Aggregationsverlauf mittels Aggregometer registriert. Mit Hilfe einer Konzentrations-Wirkungskurve wurde die Konzentration der Testsubstanz bestimmt, bei der 50% Aggregation gemessen wurden (IC₅₀).

Die Ergebnisse der beiden Tests, sowie die daraus ermittelte Selektivität ist in Tabelle 1 angegeben.

Verbindung	COX I IC ₅₀ µM	COX II IC ₅₀ µM	COX I/COX II
1	≥ 40	0,10	≥ 400

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF₃ oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder HeteroarylrestR₂ und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X,

oder

R₂ und R₃ gemeinsam mit dem N-Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X substituiert sein kann, wobeiX Halogen, NO₂, -OR₄, -COR₄, -CO₂R₄, -OCO₂R₄, -CN, -CONR₄OR₅, -CONR₄R₅, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -NR₄R₅, -NHC(O)R₄, -NHS(O)₂R₄R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

R₆ einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen

oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und

m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Methoxy, Methyl oder Ethyl substituierten Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl- oder Thiazolylrest bedeutet.3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, in der R₁ einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest bedeutet.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Form I nach Anspruch 1.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zu Behandlung und Linderung von Krankheiten oder Störungen, die durch Hemmung des Enzym Cyclooxygenase II geheilt oder gelindert werden können.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zur Behandlung oder Linderung von entzündlichen Prozessen.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zur Behandlung von Schmerzen.

- L erseite -